AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
(KLINIK A) DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF
DIREKTOR : PROFESSOR DR. MED. W. SCHNEIDER

Das Verhalten des beta-2-Microglobulin bei monoclonalen Gammopathien, Bronchialcarcinomen und malignen Lymphomen

DISSERTATION
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

PAUL KLÜGER

1983

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
(KLINIK A) DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF
DIREKTOR : PROFESSOR DR. MED. W. SCHNEIDER

Das Verhalten des beta-2-Microglobulin bei monoclonalen Gammopathien, Bronchialcarcinomen und malignen Lymphomen

DISSERTATION
Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

PAUL KLÜGER

1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0124

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Kindler

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Trobisch

Für die freundliche Überlassung des Themas, für die Anleitung zur wissenschaftlichen Arbeit, möchte ich hiermit Herrn Prof. Dr. Uwe Kindler meinen besonderen Dank aussprechen.

Gewidmet meinen Eltern und meiner Schwester.

Inhaltsangabe

		Seite
1.	Einführung	1
2.1	Methode	3
2.2	Normbereich	6
3.	Untersuchungsgut	7
3.1	Aufbewahrung	7
3.2	Monoclonale Gammopathien	7
3.3	Bronchialcarcinome	7
3.4	Maligne Lymphome	9
3.4.1	Hodgkin-Lymphome	9
3.4.2	Non-Hodgkin-Lymphome	12
3.5	Chemotherapie-Schemata	13
4.	Ergebnisse	15
4.1	Monoclonale Gammopathien	15
4.2	Bronchialcarcinome	16
4.3.	Hodgkin-Lymphome	17
4.3.1	Hodgkin-Lymphome insgesamt	17
4.3.2	Hodgkin-Lymphome patientenspezifisch aufgeschlüsselt	17
4.4.	Non-Hodgkin-Lymphome insgesamt	21
4.4.1	Non-Hodgkin-Lymphome patientenspezifisch aufgeschlüsselt	21
5.	Diskussion	23
6.	Zusammenfassung	26
7.	Literatur	
	Anhang	

1. Einführung

Das beta (b)-2-Microglobulin wurde zum ersten Mal 1968 von Boggard und Bearn aus dem Urin von Patienten mit Tubulusschäden isoliert und ausführlich beschrieben (6).

Als Normalbestandteil wurde es beim Menschen im Serum, Liquor, Colostrum, Speichel und Amnionflüssigkeit nachgewiesen (6, 15, 24, 31, 35, 38, 67). Im Alter kommt es zu einer geringfügigen physiologischen Steigerung. Zwischen den Geschlechtern besteht kein signifikanter Unterschied (24, 55,60). Das b-2-Microglobulin ist nicht artspezifisch und wird auch in Seren von Hunden und Schimpansen gefunden (52, 66).

Das niedermolekulare Monomer mit einem Molekulargewicht von 11.800 besteht aus rund 100 Aminosäuren in bekannter Folge mit einer Disulfidbrücke zwischen 25. und 81. Aminosäure (jeweils Cystein), hat keine Kohlenhydratanteile und ist durch einen Stock'schen Molekularradius von 15 Å ausgewiesen. In seiner Primärstruktur weist das b-2-Microglobulin einen homologen Aufbau zu den konstanten Anteilen der leichten und schweren Ketten der Immunglobuline und der leichten Ketten des HL-A Antigens sowie eine erhebliche Ähnlichkeit zu der CH_3-Region des Immunglobulins G_1 auf (6, 43, 44, 46, 48, 49, 58).

Das b-2-Microglobulin wird im mesenchymalen und epithelialen Gewebe gebildet (21, 22, 32, 44, 54). Wie die Immunglobuline wird es auch in Lymphozyten produziert. Diese Erkenntnis und der ähnliche Aufbau schienen auf eine Funktionsgleichheit des b-2-Microglobulins zu den Immunglobulinen hinzuweisen. Es wurde aber keine Korrelation im Produktionsmechanismus und in der Sektretion der Immunglobuline und des b-2-Microglobulins gefunden. Auch reagiert das b-2-Microglobulin nicht mit Antiseren gegen Immunglobuline und umgekehrt (7, 22, 32, 44, 52, 58).

Es wurde festgestellt, daß sich teilende Zellen mehr b-2-Microglobulin produzieren als ruhende Zellen (22). In

vitro Versuche unterstreichen, daß Carcinomzellen die höchste b-2-Microglobulinproduktion aufweisen (22, 44).

Klinische Beobachtungen bestätigen, daß erhöhte b-2-Microglobulinserumwerte besonders bei verstärktem Zellwachstum sowie bei entzündlichen Erkrankungen, Immunopathien, malignen soliden Tumoren, monoclonalen Gammopathen und malignen Lymphomen auftreten (25, 35, 36, 60). Die Niere ist der Hauptkatabolisationsort des b-2-Microglobulins (6, 8, 9, 47, 53, 54, 65, 66). Am ehesten erfolgt der Abbau des b-2-Microglobulins im proximalen Tubulusabschnitt (29, 30, 34, 42, 62). Dieser Abbau läuft, Berichten aus der Literatur zufolge, nach ähnlichen Mechanismen wie der Abbau des Insulins und anderer niedermolekularer Proteine ab (6, 11, 27, 42).

Neben der Niere als wesentlicher Abbauort bestehen weitere Regelmechanismen des b-2-Microglobulinspiegels im Serum. Nach beidseitiger Nephrektomie kommt es anfänglich zu einem deutlichen Anstieg des b-2-Microglobulingehaltes im Serum, der sich aber nach kurzer Zeit in der Regel auf den Normbereich wieder einstellt (8, 47).

Diese Arbeit möchte einen Beitrag leisten zu der Beurteilung der klinischen Wertigkeit der b-2-Microglobulinkonzentration im Serum, bei der Differentialdiagnose und Verlaufsbeurteilung monoclonaler Gammopathien, Bronchialcarcinome und maligner Lymphome.

2.1 Methode

Die Bestimmung des b-2-Microglobulins erfolgte mit dem kommerziell erhältlichen Phadebas b-2-micro-Test der Firma "Pharmacia Diagnostics", Schweden. Dabei wurde nur das freie b-2-Microglobulin erfaßt. Dieser Test ist ein Radioimmunoassay.

Prinzip

In ein Teströhrchen werden in gleicher Menge die Probenlösungen, radioaktiv markiertes b-2-Microglobulin in bekannter Konzentration und b-2-Microglobulinantikörper, denen spezielle Sephadex-Partikel als Trägermatrix dienen, pipettiert. Der Testansatz wird für 3 Stunden unter Schütteln inkubiert. Während dieser Zeit konkurrieren das b-2-Microglobulin aus der Probenlösung und das radioaktiv markierte b-2-Microglobulin um die Ankoppelung an die Antikörper. Nach drei Stunden werden gebundenes und ungebundenes b-2-Microglobulin durch Zentrifugieren getrennt und das im Überstand verbliebene ungebundene b-2-Microglobulin entfernt. Der Bodensatz enthält den Antikörper-Sephadex-Komplex mit dem gebundenen b-2-Microglobulin. Die Radioaktivität des Bodensatzes wird gemessen und die b-2-Microglobulinkonzentration der Proben anhand einer Eichkurve durch direktes Ablesen bestimmt. Diese Eichkurve wird durch eine geometrische Verdünnungsreihe einer b-2-Microglobulinprobe bekannter Konzentration ermittelt.

Der Probenansatz wurde wie folgt durchgeführt:

1. Ansetzen der Reagenzien:

   a) Suspension des Sephadex-b-2-Microglobulin-Antikörper-Komplexes mit 5,0 ml redestiliertem Wasser und 1,0 ml Tween-Lösung.

   b) Herstellung der b-2-Microglobulin-Standard-Suspension mit 2,0 ml redestilliertem Wasser. Die so gewonnene Standardlösung enthält $96 \cdot 10^{-6}$ gr b-2-Microglobuline/l.

   c) Herstellung der radioaktiven b-2-Microglobulin-Suspension durch Zugabe von 5,5 ml redestilliertem Wasser.

d) Herstellung der Pufferlösung durch Zusetzen von 300 ml redestilliertem Wasser und der restlichen Tween-Lösung (5,5 ml) zu der Puffer-Substanz. Die so erhaltene Pufferlösung hat einen pH-Wert von 7.4.

2. Serum und Plasma-Proben wurden vor dem Gebrauch auf das 200fache mit Puffer verdünnt. Lag der ermittelte Wert außerhalb der Eichkurve, wurde eine entsprechende Verdünnung zu einem weiteren Ansatz gewählt. Die Verdünnung wurde bei der Berechnung des Ergebnisses durch einen entsprechenden Faktor berücksichtigt.

Ansetzen der Eichlösungen:
Aus der b-2-Microglobulin-Standard-Lösung mit 96 g b-2-Microglobulin/l als Stammlösung wurde durch eine geometrische Verdünnungsreihe mit Pufferlösung, Eichlösungen mit den Konzentrationen 96, 48, 24, 12, 6, 3, 0 g b-2-Microglobulin/l hergestellt.

Allen entsprechend aufgearbeiteten Proben wurden 100 l ^{125}J-b-2-Microglobulin und 100 l Sephadex-b-2-Microglobulinantikörper-Komplex zugesetzt. Regelhaft wurde die Gesamtaktivität des ^{125}J-b-2-Microglobulins erfaßt, bei stets durchgeführten Doppelbestimmungen und Kontrollplasma.

Nach der Durchmischung des Probenansatzes wurden sie für drei Stunden auf einem Schüttler bei Raumtemperatur inkubiert.
Nach der Inkubation wurde das an den Sephadex-Antikörper-Komplex gebundene b-2-Microglobulin von dem ungebundenen b-2-Microglobulin getrennt. Dazu wurden alle Röhrchen mit 2 ml 0,9 % NaCl versetzt und zwei Minuten bei 200 U/min zentritugiert. Danach wurde der Überstand mit einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Dieser Vorgang wurde insgesamt drei mal wiederholt.

3. Die Röhrchen, in denen sich nur noch der Sephadex-Antikörper-Komplex mit dem gebundenen b-2-Microglobulin befand, wurde zur Messung der gebundenen Radioaktivität in einen Gammaprobenwechsler* gestellt, wobei die Zählzeit pro Röhrchen fünf Minuten betrug. Der Gammaprobenwechsler war mit einem automatischen Rechner gekoppelt, der die ermittelte Zählrate sofort druckte.

4. Zur Auswertung des Tests wurden die Mittelwerte der Zählraten der Doppelbestimmungen eingesetzt.
Zur Berechnung der Radioaktivitätsbindung der Eichproben in Prozent wurde folgende Formel benutzt:

$$a = \frac{\text{MZR der Eichprobe}}{\text{MZR der Leerprobe}} \times 100$$

wobei a = Prozentwert
MZR = Mittelwert der Zählrate
Eichprobe = die Röhrchen der b-2-Microglobulinkonzentration
Leerprobe = die Röhrchen, in denen sich radioaktiv markiertes b-2-Microglobulin konkurrenzlos an den Sephadex-Antikörperkomplex binden konnte, da die Konzentration des b-2-Microglobulin der Eichlösung 0 war.

Die errechneten Prozentwerte wurden gegen die b-2-Microglobulinkonzentration auf ein halblogarithmisches Papier aufgetragen und die spezifische Eichkurve der Testpackung ermittelt. Die Prozentwerte der Probelösungen wurden nach Bestimmung des Mittelwertes ebenfalls nach der oben geschriebenen Formel errechnet und die unbekannte b-2-Microglobulinkonzentration der Probe an der ermittelten Eichkurve abgelesen.

Um festzustellen, ob sich die ermittelte Eichkurve in den Toleranzgrenzen befindet, wurde das Verhältnis der mittleren

* Firma Friesicke & Hoepfner

Zählrate der Leerprobe zu der mittleren Zählrate der totalen Aktivität $\frac{T_1 + T_2}{2}$ in Prozenten festgestellt.

$$A = \frac{\text{MZR der Leerprobe}}{\text{MZR der Totalaktivität}} \times 100$$

Die Variation betrug 8 - 15 %.

2.2 Normbereich

Als Normbereich für das b-2-Microglobulin im Serum galt 1,1 - 2,4 mg/l (24). Der Variationskoeffizient lag zwischen 5,3 und 11,4. Die übrigen proteinserologischen Untersuchungen erfolgten nach Standardmethode.

3. Untersuchungsgut

Der beta-2-Microglobulingehalt kann sowohl im Serum wie auch im 24-Std.-Sammelurin bestimmt werden. Die tubuläre Reabsorptionsgrenze für beta-2-Microglobulin liegt bei 4,5 mg/l (65). In dieser Arbeit wurde die beta-2-Microglobulinbestimmung im Serum durchgeführt.

3.1 Aufbewahrung

Es wurden 149 Seren mit dem Phadebas-b-2-micro-Test untersucht. Proben von Patienten mit einem Serumkreatinin über 1,1 mg% und/oder einer endogenen Kreatinin-Clearance unter 80 ml/min kamen nicht zur Auswertung. Die zur Bestimmung gelangten Proben waren entweder frisch entnommen oder höchstens für ein Jahr bei -20° C tiefgefroren gelagert worden.

3.2 Monoclonale Gammopathien

46 immunologisch eindeutig identifizierte monoclonale Gammopathien setzten sich aus 39 obligaten, 6 fakultativen und 1 idiopathischen Form zusammen. Sämtliche Patienten waren unbehandelt.

3.3 Bronchialcarcinome

Die Gruppe umfaßt 21 Bronchialcarcinome, von denen 19 dem Stadium II. und III. und 2 dem Stadium I. zugeordnet werden konnten. Sämtliche Patienten waren unbehandelt.

Die Stadien wurden wie folgt eingeteilt:

Stadium I. Befall eines Segmentes und/oder eines Segmentbronchus.

Stadium II. Befall anderer Segmente bis 1 Lappen und/oder eines Lappenbronchus.

Stadium III. Befall von höchstens 2 Lappen und/oder 2 Lappenbronchien.

Stadium IV. Befall von mehr als 2 Lappen und/oder mehr als 2 Lappenbronchien.

Dem Mittellappen entspricht linksseitig die Lingula. Bei zusätzlichem Befall von Lymphknoten oder extrapulmonalen Metastasen erhöht sich das Tumorstadium um I. Isolierter, lokaler Befall der Trachea oder des Hauptbronchus wird als Stadium III. eingestuft. Befall von Trachea und Hauptbronchus als Stadium IV. In Zweifelsfällen, insbesonders bei multiplem, pulmonalem Befall oder ausgeprägtem Befall der Pleura visceralis bzw. parietalis erfolgt die Stadieneinteilung zusätzlich unter dem Gesichtspunkt der metabolischen Aktivität des Malignoms (z.B. schnelles, langsames Wachstum).

Die histologische Untersuchung ergab folgende Einteilung:

a) Acht Plattenepithelcarcinome. Zwei schwach verhornte Plattenepithelcarcinome im Stadium I. und II. Vier verhornte Plattenepithelcarcinome. Drei davon im Stadium II. und eines im Stadium III. Ein polymorph unverhorntes Plattenepithelcarcinom im Stadium II. Ein polymorph verhorntes Plattenepithelcarcinom im Stadium I.

b) Acht Fälle von kleinzelligem Bronchialcarcinom. Davon waren zwei im Stadium II. und sechs im Stadium III.

c) Vier Fälle von großzelligem Carcinom. Davon ein polymorph großzelliges im Stadium III., ein großzelliges Carcinom im Stadium IV., ein großzelliges undifferenziertes Carcinom im Stadium III. und ein großzelliges polymorphes Carcinom im Stadium II.

d) Ein Adenocarcinom im Stadium II.

3.4 Maligne Lymphome

26 Serumproben maligner Lymphome kamen zur Auswertung. 19 Proben waren von behandelten bzw. in der Remission befindlichen Patienten und 7 von unbehandelten Patienten. Histologisch konnten sie wie folgt differenziert werden:

3.4.1 Hodgkin-Lymphome

Es wurden achtzehn Serumproben von Hodgkin-Lymphomen untersucht. Hierunter fallen zwei Verlaufsuntersuchungen, die über einen Zeitraum von etwa zehn Monaten liefen.

Die Histologie und das Tumorstadium waren vorgegeben. Die Einteilung in die Tumorstadien folgte den Empfehlungen des Hodgkin Disease Staging Classification Commitee's von 1971, das sich an die 1966 von der Amer. Cancer Soc. eingeführten Klassifikation von Rye anlehnt (33).

Stadium I - I B	Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder einer einzelnen extralymphatischen Region.
Stadium II - II B	Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder lokalisierter Befall extralymphatischer Regionen (Organe), von einer oder mehreren Lymphknotenregionen ausgehend, auf der gleichen Seite des Zwerchfells.
Stadium III-III B	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells und/oder Befall extralymphatischer Regionen von benachbarten Lymphknoten ausgehend.
Stadium IV - IV B	Dissiminierter Befall viszeraler Organe, mit und ohne Befall benachbarter Lymphknotenregionen.

Der Zusatzbuchstabe B bedeutet die Anwesenheit von Allgemeinsymptomen wie: Gewichtsabnahme, Juckreiz, Nachtschweiß, Fieber, BSG-Erhöhung. Zur Zeit der Serumentnahme stand Pat. N. unter keiner Therapie. Alle anderen unterlagen einer Polychemotherapie.

Tab. 1 Hodgkin-Lymphome

Pat.	Stadium Histologie	Infusions-applikation	Serum-entnahme	b-2-M.-gehalt	Anmerkungen
Pat. W	IV. B Mischtyp				
			12.11.76	600	
		1. 3.77			
		29. 3.77			
			22. 4.77	3000	
		26. 4.77			
		25. 5.77			
		21. 6.77			
		19. 7.77			Am 16.8.77 wegen Salmonellose Chemotherapie ausgefallen.
			17. 8.77	3400	Exanthem, vorher schlecht gefühlt und erbrochen.
			20. 9.77	900	Salmonellose ausgeheilt.
		7.11.77			
Pat. G	IV. B Mischtyp				
		9.12.76			
		17.12.76			
		13. 1.77			
		17. 1.77	17. 1.77	1400	
		25. 1.77			
			26. 1.77	4200	
		10. 2.77			
		16. 2.77			
		2. 3.77			
		5. 4.77			
			3. 5.77	3800	
		2. 6.77			
			8. 6.77	1000	
			13. 7.77	2400	Vom 13.7.77 bis 29.7.77 Husten, Schnupfen, Fieber.
		29. 7.77			Hämaturie
			15. 8.77	4400	Am 15.8.77 ein Abszeß. BSG 50/88
			6.10.77	3800	
		10.10.77			

Pat.	Stadium Histologie	Infusions-applikation	Serum-entnahme	b-2-M.-gehalt	Anmerkungen
Pat. M	III. nodulär sklero-sierend				Oktober 1976 totale nodale Bestrahlungs-therapie
			21. 1.77	800	
		8. 3.77			
		6. 4.77			
		4. 5.77			
		27. 6.77			Am 24.5.77 generalisierter Herpes Zoster
		25. 7.77			
		22. 8.77			
		27. 9.77	27. 9.77	1300	BSG 50/97
Pat. C	IV. B Lympho-zyten-reich				
		29. 6.76			
		30. 7.76			
		3. 9.76			
		23.11.76			
		18. 1.77	18. 1.77	800	Rönt. gering-gradige Remission.
Pat. N	IV. B nodulär sklero-sierend				
			10. 8.77	2600	Ab 16.8. bestrahlt. Inzwischen verschieden.
Pat. B	III. B Mischtyp				
			22.11.76	1600	Stand unter Therapie.
			27. 4.77	600	
Pat. G. K.	III. B lympho-zyten-reich				
		10. 9.77			
			21. 9.77	- 600	BSG 40/94
Pat. A	II. B				1974 Bestrahlungstherapie Remission
			15. 9.77	1160	Herpes simplex Befall.

3.4.2 Non-Hodgkin-Lymphome

Zur Auswertung gelangten acht Serumproben von fünf Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen.

Die Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome erfolgte gemäß der Nomenklatur nach Lennert ("Kiel-Klassifikation") (39).
Zur Zeit der Serumentnahme stand Pat. M. unter keiner Therapie. Die anderen Patienten unterlagen entweder einer Polychemotherapie oder einer Bestrahlungstherapie.

Tab. 2 Non-Hodgkin-Lymphome

Pat.	Stadium Histologie	Grading	Infusions-applikation	Serum-entnahme	b-2-M.-gehalt	Anmerkungen
Pat. Z	III. B lympho-zytisch	low grade				17.1.77 Strahlentherapie 14.6.77 Lymphographie u. Knochenszintigramm o. B.. 20.7.77 trockener Reizhusten u. mehrere LK supraclaviculär u. axillär.
				21. 7.77	1900	linksseitiger Pleuraerguß BSG 145/ 150
				3. 9.77	600	linksseitiger Pleuraerguß vergrößert
			7. 9.77			MOPP I.
			6.10.77	6.10.77	2400	MOPP II. BSG 25/63
Pat. M	III. lympho-zytisch	low grade		5.10.77	2400	
Pat. T	IV. immuno-blastisch	high grade		5. 4.77	3600	verschieden am 26.9.77
				20. 9.77	4200	3 - 4 Wochen vorher Beginn einer Bestrahlungstherapie.
Pat. S	IV. B immuno-blastisch	high grade		11. 8.77	2400	
			24. 8.77			CVP I.
			14. 9.77			CVP II.
				23. 9.77	1700	

3.5. Die zur Anwendung gekommenen Kombinations-Chemotherapie-Schemata

Die zur Anwendung gekommenen Kombinations-Chemotherapie-Schemata setzen sich wie folgt zusammen:

a) MOPP-Therapie

Vincristin:	1,4 mg/m^2 (MED = 2 mg)	i.v.	Tag 1 + 8
Endoxan:	600 mg/m^2 in 500 ml Laevulose	i.v.	Tag 1 + 8
Natulan:	100 mg/m^2	per os	Tag 1 - 14
Prednison:	40 mg/m^2	per os	Tag 1 - 14
	Zykluswiederbeginn:		

b) VBCP-Therapie

Velbe:	0,1 mg/kg KG (MED = 10 mg)	i.v.	Tag 1 + 8
Bleomycin:	15 - 30 mg/Tag im Perfusor als Dauerinfussion über 24 Std.		Tag 1 + 2 sowie Tag 8 + 9
CCNU:	80 mg/M^2	per os	Tag 1
Prednison:	40 mb/m^2	per os	Tag 1 - 14
	Zykluswiederbeginn:		Tag 29

c) VeCAP-Therapie

Velbe:	0,1 mg/kg KG (MED = 10 mg)	i.v.	Tag 1
Adriablastin:	30 mg/m^2	i.v.	Tag 1
CCNU:	80 mg/m^2	per os	Tag 1
Prednison:	40 mg/m^2	per os	Tag 1 - 14
	Zykluswiederbeginn:		Tag 29

maximale Gesamtdosis von: Blemycin: 300 - 350 mg

Adriablastin: 500 - 550 mg/m^2

d) CVP-Therapie

Vincristin:	1,4 mg/m^2 (MED = 2 mg)	i.v.	Tag 1
Endoxan:	400 mg/m^2	i.v.	Tag 1 - 5
Prednison:	60 mg/m^2	i.v.	Tag 1 - 5
	Zykluswiederbeginn:		Tag 22

Bei guter Ansprechbarkeit als Induktionstherapie für 3 Zyklen. Danach Erhaltungs-Mono-Therapie mit

Leukeran:	4 - 8 mg	per os	täglich

4. Ergebnisse

4.1 Monoclonale Gammopathien

Bei den monoclonalen Gammopathien fanden sich, im Vergleich zum angegebenen Normbereich, in ungefähr 75 % ein erhöhter b-2-Microglobulingehalt im Serum (Abb. 1). Der Mittelwert ($\bar{X} \pm 1$ s) betrug 5,1 $\pm$ 2,4 mg/l. Eine Korrelation zwischen dem b-2-Microglobulin und dem Gesamteiweiß (g %), zeigte sich nicht. Bei den Ig-G und Ig-A monoclonalen Gammopathien konnte zwischen dem M-Gradienten und dem b-2-Microglobulin ebenfalls keine eindeutige Beziehung festgestellt werden. Die Ig-M monoclonalen Gammopathien zeigten in allen Fällen ein sehr ähnliches Verhalten bezüglich des M-Gradienten und des b-2-Microglobulins. Nach der immunologischen Charakteristik unterschieden, ergab sich für die Ig-A monoclonalen Gammopathien (n = 10) ein Mittelwert von 4,1 $\pm$ 1,4 mg/l, für die Ig-G monoclonalen Gammopathien (n = 31) ein Mittelwert von 4,5 $\pm$ 2,3 mg/l, sowie für die Ig-M monoclonalen Gammopathien (n = 5) ein Mittelwert von 4,2 $\pm$ 0,9 mg/l. Ein nach dem Wilcoxon-Test zu sichernder statistischer Unterschied ergab sich nicht.

Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Formen der monoclonalen Gammopathien zeigte sich für die obligaten Formen ein Mittelwert von 5,5 $\pm$ 2,6 mg/l (n = 39), für die fakultativen Formen ein Mittelwert von 2,3 $\pm$ 0,6 mg/l (n = 6) und für die idiopathische Form ein gegenüber dem Normbereich auf 3,6 mg/l erhöhter Wert. Drei Verläufe einer obligaten Gammopathie vor und unter, bzw. nach zytostatischer Therapie wiesen bei Ausgangswerten zwischen 17,8 bis 4,8 mg/l nach höchstens drei Zyklen einer Alkeran-Prednisolon-Therapie, vor Veränderung des M-Gradienten und Normalisierung der vorbestehenden Anämie, mindestens eine deutliche Rückläufigkeit erhöhter b-2-Microglobulinkonzentration im Serum auf.

4.2 Bronchialcarcinome

Von den 21 zur Auswertung gekommenen Seren von Bronchialcarcinomen wiesen 10 einen gegenüber dem Normgehalt erhöhten b-2-Microglobulinspiegel auf (Abb. 1 und 2).

Die b-2-Microglobulinwerte der beiden Plattenepithelcarcinome im Stadium I. lagen unter 0,6 mg/l. Von den fünf Plattenepithelcarcinomen im Stadium II. hatten drei erhöhte b-2-Microglobulinwerte und das verhornte Plattenepithelcarcinom im Stadium III. zeigte ebenfalls einen erhöhten Wert.

Eine unterschiedliche b-2-Microglobulinproduktion bei histologisch differenzierten Plattenepithelcarcinomen konnte nicht festgestellt werden.

Von den beiden kleinzelligen Bronchialcarcinomen im Stadium II. lag der b-2-Microglobulingehalt des einen unter dem Normbereich, des zweiten über dem Normbereich.

Von den sechs kleinzelligen Bronchialcarcinomen im Stadium III. lag die b-2-Microglobulinkonzentration von drei Seren unter 0,6 mg/l, zwei hatten einen gegenüber der Norm erhöhten Serumwert von b-2-Microglobulin und ein Wert lag im Normbereich.

Das großzellige Bronchialcarcinom im Stadium II. hatte einen erhöhten b-2-Microglobulinwert. Von den drei großzelligen Bronchialcarcinomen, im Stadium III. hatte das eine einen unter dem Normbereich, das zweite einen im Normbereich und das dritte einen über dem Normbereich liegenden b-2-Microglobulinwert.

Das Adenocarcinom Stadium II. wies einen gegenüber der Norm erhöhten b-2-Microglobulinserumwert auf.

4.3 Hodgkin-Lymphome

4.3.1 Hodgkin-Lymphome insgesamt (Abb. 3)

Alle Patienten, außer Patient N., standen zur Zeit der Serumentnahme unter Therapie.

Bei den Verlaufsuntersuchungen, die an Patientenseren durchgeführt wurden, die über einen Zeitraum von zehn Monaten gewonnen wurden, deuteten sich Schwankungen im b-2-Microglobulingehalt an, die mit der Thearapie nicht korreliert werden konnten.

Bei den Untersuchungen der Patientenseren, von denen nur eine bis zwei Proben entnommen wurden, lag der b-2-Microglobulinspiegel im Normbereich, außer bei den Serumproben von Patient N. dessen b-2-Microglobulingehalt oberhalb des Normbereichs lag.

4.3.2 Hodgkin-Lymphome patientenspezifisch aufgeschlüsselt

Verlaufsuntersuchung von Patient W.

Bei Patient W. wurde 1973 ein Morbus Hodgkin Stadium IV. festgestellt. Im selben Jahr erfolgte eine Bestrahlungstherapie in deren Verlauf rezidivierende Pleuraergüsse und eine Lungenfibrose auftraten. Ab 1.3.1977 führte man eine Polychemotherapie nach dem MOPP-Schema durch, die regelmäßig eingehalten wurde. Die erste Serumprobe wurde vor Beginn der Polychemotherapie entnommen. Der ermittelte Wert lag unterhalb 0,6 mg/l. Die zweite Serumprobe wurde nach der Durchführung von zwei MOPP-Zyklen entnommen. Der b-2-Microglobulingehalt dieser Probe lag oberhalb des Normbereichs. Die dritte Probe wurde zu einem Zeitpunkt entnommen, zu dem schon weitere vier Zyklen, das heißt insgesamt sechs Zyklen nach dem MOPP-Schema durchgeführt worden waren. Der b-2-Microglobulingehalt der dritten Probe lag ebenfalls über dem Norm-

bereich und zeigte eine noch höhere b-2-Microglobulinkonzentration als die der zweiten Probe. Zum Zeitpunkt der Entnahme der dritten Probe hatte Pat. W. sich schlecht gefühlt und erbrochen. Die vierte Probe wurde in einem therapiefreien Intervall entnommen, das durch Salmonellenbefall bedingt war. Die b-2-Microglobulinkonzentration dieser Probe lag unterhalb des Normbereiches. Die Zyklen wurden bis auf den letzten regelmäßig durchgeführt. Zwischen der Entnahme der zweiten und dritten Probe war die Steigerung der b-2-Microglobulinkonzentration geringer als zwischen der ersten und zweiten Probeentnahme (siehe Diagramm).

Verlaufsuntersuchung von Patient G.

Patient G. 1970 wurde ein Morbus Hodgkin IV. B histologisch gesichert. Daraufhin wurde eine Bestrahlungstherapie eingleitet, vom 2.2. - 2.3.1970. Ab 1973 begann man mit einer Polychemotherapie. Nach dreizehn Zyklen nach dem Mopp-Schema kam es zu einem Rezidiv. Deshalb wurde die Therapie ab 13.10.1975 auf das VBCP-Schema umgestellt. Diese Kombination wurde von Patient G. nicht vertragen und nach vier Zyklen bestand die Notwendigkeit des Blutersatzes. Aus diesem Grund wurde die Therapie ab dem 25.2.1976 auf das VeCAP-Schema umgestellt. Bis zum 7.12.1977 wurden 21 VeCAP-Zyklen durchgeführt, die relativ gut vertragen wurden. Es traten zwar häufiger Entzündungen auf, vom 13.7.- 29.7.1977 kam es zu Husten, Fieber, Schnupfen, Hämaturie und am 15.8.1977 entwickelte sich ein Abszeß, aber seit Beginn der VeCAP-Therapie herrschte Befundkonstanz und man konnte auch von einer Teilremission sprechen.
Die erste Serumprobe wurde ein Jahr nach Beginn der VeCAP-Zyklen, daß heißt, sieben Jahre nach gestellter Diagnose entnommen. Der b-2-Microglobulingehalt dieser Probe lag im Normbereich. Der b-2-Microglobulingehalt der zweiten Probe, die neun Tage später entnommen wurde, lag weit oberhalb des Normbereiches. Der b-2-Microglobulingehalt der dritten Probe,

die nach zwei weiteren Zyklen entnommen wurde, lag zwar unter dem Wert des b-2-Microglobulingehaltes der zweiten Probe, aber ebenfalls weit über dem Normbereich. Der b-2-Microglobulingehalt der vierten Probe, die zwar kurze zeit nach Applikation einer Infusion, aber nach längerer Therapiepause entnommen wurde, lag an der unteren Grenze des Normbereiches. Der b-2-Microglobulingehalt der fünften Probe, die ebenfalls in einer Therapiepause entnommen wurde, lag an der oberen Grenze des Normbereiches. Der b-2-Microglobulingehalt der sechsten Probe, die zwei Wochen nach einer Infusion entnommen wurde, lag weit über dem Normbereich. Zwischen der fünften und sechsten Probeentnahme hatte der Patient Husten, Schnupfen, Fieber, Hämaturie und zum Zeitpunkt der sechsten Probeentnahme einen Abszeß. Die siebente Probeentnahme erfolgte am Ende eines therapiefreien Intervalls und wies einen gegenüber der sechsten Probe zwar niedrigeren, aber dennoch weit über der Normgrenze liegenden b-2-Microglobulingehalt auf. Die Zyklen wurden nicht streng regelmäßig eingehalten, doch trat keine Pause über 8 Wochen ein (siehe Diagramm 5)

Untersuchungsergebnis von Patient M.

Patient M. Am 12.4.1976 wurde ein Morbus Hodgkin diagnostiziert und histologisch gesichert. Im Oktober 1976 erfolgte eine totale-nodale Bestrahlung. Ab dem 8.3.1977 wurde eine Polychemotherapie nach dem MOPP-Schema begonnen. Nach drei Zyklen kam es zu einem generalisierten Zoster, der den Ausfall eines Zyklus bedingte. Sowohl die erste Serumprobe, die drei Monate nach der Bestrahlung entnommen wurde, wie auch die zweite Serumprobe, die nach sieben Therapiezyklen entnommen wurde, wiesen einen im Normbereich liegenden b-2-Microglobulingehalt auf.

Patient N.

Patient N., der zum Zeitpunkt der Serumentnahme unter keiner Therapie stand, hatte einen über dem Normbereich liegenden b-2-Microglobulinspiegel. Obwohl danach eine Bestrahlungstherapie eingeleitet wurde, konnte keine Remission erzielt werden.

Patient B.

Patient B. stand zum Zeitpunkt der Serumentnahme unter Therapie. In beiden Fällen wurden b-2-Microglobulinspiegel im Normbereich gefunden.

Patient C.

Patient C. stand seit einem halben Jahr bevor die Serumprobe entnommen wurde, unter Chemotherapie nach dem MOPP-Schema. Der b-2-Microglobulingehalt der Probe lag im Normbereich. Röntgenologisch wurde eine geringgradige Remission festgestellt.

Patient G. K.

Patient G. K., dem eine Serumprobe zehn Tage nach dem Beginn einer Polychemotherapie nach dem MOPP-Schema entnommen wurde, zeigte einen unter der Meßgrenze von 0,6 mg/l liegenden b-2-Microglobulingehalt.

Patient A.

Patient A. zeigte zwei Jahre nach einer Bestrahlungstherapie eines Morbus Hodgkin 2-b, die zur Remission geführt hatte, einen im Normbereich liegenden b-2-Microglobulinserumgehalt.

4.4 Non-Hodgkin-Lymphome insgesamt (Abb. 3)

Bei den Untersuchungen der Serumproben, die sowohl vor Beginn wie auch unter Therapie gewonnen wurden, zeigte sich kein eindeutiges Bild. Die b-2-Microglobulinkonzentrationen konnten nicht mit dem Ausgangsbefund, dem Therapiebeginn und dem Therapieverlauf korreliert werden.

4.4.1. Non-Hodgkin-Lymphome patientenspezifisch aufgeschlüsselt

Untersuchungsergebnis von Patient Z.

Patient Z.. Januar 1977 wurde eine Mycosis fungoides mit Befall der paraaortalen und iliacalen Lymphknoten festgestellt, wobei es keine Hinweise auf einen Übergang in eine Lymphogranulomatose gab. Am 17.1.1977 wurden die vergrößerten Lymphknoten einer Strahlentherapie unterzogen. Am 14.6.1977 ergaben eine Lymphographie und eine Knochenszintigraphie keinen pathologischen Befund. Am 20.7.1977 trat ein trockener Reizhusten auf und mehrere Lymphknoten supraclaviculär und axillär waren tastbar. Am 21.7.1977 wurde ein linksseitiger Pleuraerguß und ein BSG von 145/150 festgestellt. Am 5.9.1977 hatte sich der linksseitige Pleuraerguß vergrößert. Am 7.9.1977 wurde mit einer Chemotherapie nach dem MOPP-Schema begonnen. Nach zehn Zyklen kam es zu einer Vollremission. Die erste Serumprobe, die am 21.7.1977 entnommen wurde, zeigte einen Normbereich liegenden b-2-Microglobulingehalt. Die zweite Probe, die am 5.9.1977 entnommen wurde, zeigte einen unter 0,6 mg/l liegenden b-2-Microglobulingehalt. Die dritte Probe, die am 6.10.1977, zu Beginn des zweiten Zyklus entnommen wurde, zeigte einen an der oberen Grenze des Normbereichs liegenden b-2-Microglobulingehalt.

Untersuchungsergebnis von Patient T.

Patient T. wurde vor und während der Entnahme der ersten Serumprobe nicht therapiert. Der b-2-Microglobulingehalt dieser Probe lag weit oberhalb des Normbereichs. Drei Wochen vor der Entnahme der zweiten Serumprobe wurde Patient T. einer Bestrahlungstherapie unterzogen. Der b-2-Microglobulingehalt der zweiten Probe wies einen noch höheren Wert auf, als der b-2-Microglobulingehalt der ersten Probe. Eine Woche nach der Entnahme der zweiten Probe verschied Patient T.

Untersuchungsergebnis von Patient M.

Patient M. stand vor und zum Zeitpunkt der Serumentnahme unter keiner Therapie. Der b-2-Microglobulingehalt lag an der oberen Grenze des Normbereiches.

Untersuchungsergebnis von Patient S.

Patient S. stand vor und zum Zeitpunkt der ersten Serumentnahme noch unter keiner Therapie. Die zweite Serumentnahme erfolgte nach dem zweiten CVP-Zyklus. In beiden Serumproben lag der b-2-Microglobulingehalt im Normbereich.

5. Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse über das Verhalten des b-2-Microglobulinspiegels bei monoclonalen Gammopathien, Bronchialcarcinomen und Lymphomen sind nicht über eine veränderte Eliminationsrate des Proteins bei bestehender Niereninsuffizienz zu erklären, da eine Niereninsuffizienz ausgeschlossen worden war. Auch die als physiologisch zu bezeichnende Steigerung des b-2-Microglobulins im Alter sowie die unterschiedlichen Ergebnisse über den Gehalt im Serum gesunder weiblicher und männlicher Probanden, können zu ihrer Erklärung nicht beitragen (24, 55, 60). Vielmehr muß die Erhöhung des b-2-Microglobulingehaltes im Zusammenhang mit einer vermehrten Syntheserate oder durch verstärkten Zelluntergang gedeutet werden. In vitro wurde diese Gegebenheit bei Carcinomzellen und Zellen des retothelialen Systems nachgewiesen (22, 44).

In Übereinstimmung mit den Berichten anderer Autoren fanden sich die höchsten b-2-Microglobulinserumspiegel bei den monoclonalen Gammopathien (13, 25). Dieses Ergebnis könnte möglicherweise durch die Charakteristik des Primärstruktur des b-2-Microglobulins zu der der Immunglobuline und durch eine gesteigerte Syntheserate in den Lymphocyten erklärt werden (4, 21, 32, 44, 46, 48, 52, 58, 62). Doch die fehlende Korrelation des b-2-Microglobulins zum immunologischen Typ und M-Gradienten der monoclonalen Gammopathien, wie auch zur Produktion und zu den immunologischen Eigenschaften der Immunglobuline, ermöglicht es nicht, das b-2-Microglobulin als spezifisches differentialdiagnostisches Mittel der monoclonalen Gammopathien auszuweisen (5, 26, 37). Die unterschiedlichen Proliferationsraten immunglobulinbildender Zellen spiegelt sich nicht im b-2-Microglobulingehalt der Ig-A und Ig-G monoclonalen Gammopathien wider. Hieraus ist der Schluß berechtigt, daß das b-2-Microglobulin kein adäquater Ausdruck für die Art der monoclonalen Gammopathien ist. Inwieweit das ähnliche Verhalten der Serumproben der Ig-M monoclonalen Gammopathien charakteristisch ist, muß anhand eines breiteren Kollektivs untersucht werden.

Patienten mit soliden Tumoren haben signifikant erhöhte b-2-Microglobulinserumwerte (4, 10, 12, 20, 25, 37, 38, 50, 52, 57, 60). Die in dieser Arbeit untersuchten Bronchialcarcinome zeigten in 10 von 21 Fällen einen über dem Normbereich liegenden b-2-Microglobulinserumspiegel. Eine Beziehung zwischen einem definierten histologischen Typ und dem b-2-Microglobulingehalt konnte nicht erkannt werden. Einige Autoren haben eine Beziehung zwischen der Größe des Tumors und dem b-2-Microglobulingehalt beschrieben (13, 25, 60, 62). In dieser Arbeit kann eine eindeutige Aussage nicht getroffen werden, da bei 10 von 21 der Bronchialcarcinome im Stadium II. und III. der b-2-Microglobulingehalt im Normbereich lag. Die Mechanismen die dieses unterschiedliche Verhalten bewirken sind nicht eruiert. Aus den Daten kann dennoch gefolgert werden, daß auch bei Erkrankungen dieser Gruppe die b-2-Microglobulinerhöhung nicht spezifisch ist und dementsprechend bei den momentan vorhandenen Möglichkeiten sowohl zur Diagnose wie auch zur Stadiendifferenzierung keinen eindeutigen Beitrag leisten kann.

Bei den malignen Lymphomen wird in der Literatur auf eine Korrelation zwischen Stadium der Erkrankung und Höhe des b-2-Microglobulinspiegels hingewiesen (1, 13, 14, 59, 62). In der Arbeit von Child et al. (16) traten bei der Untersuchung von Serumproben, die kurz vor und kurz nach chemotherapeutischen Anwendungen entnommen worden waren, abrupte Änderungen auf, so daß er von einem charakteristischen "Zick-Zack-Muster" sprach. Andererseites sieht man in den Diagrammen dieser Arbeit, daß b-2-Microglobulinschwankungen auch ohne Chemotherapie bestanden. Auch in der Arbeit von Kalbitzer und Rössler (36) wurde erwähnt, daß es bei unbehandelten Patienten zu unerklärlichen Schwankungen im b-2-Microglobulingehalt gekommen war. Bei den vorgelegten Verlaufsuntersuchungen konnte eine Beziehung zwischen dem b-2-Microglobulin und der Wirksamkeit der Polychemotherapie, im Sinn der angeführten Arbeiten, nicht festgestellt werden. Die fünf unter Therapie stehenden Hodgkin Einzeluntersuchun-

gen wiesen normale b-2-Microglobulinserumwerte auf. Ob zwischen den unter Kontrolle befindlichen Lymphomen und dem im Normbereich liegenden b-2-Microglobulinserumspiegel eine Beziehung besteht, müßte anhand eines größeren Untersuchungsgutes untersucht werden.

Der b-2-Microglobulingehalt der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen zeigt ein ähnliches Verhalten wie bei Hodgkin-Lymphomen. Der einzige Fall, der über die Norm erhöhte Werte anzeigte, wies auch unter Therapie keine Besserungstendenzen auf. Doch fehlt einem einzigen Fall die Beweiskraft zur Korrelation zwischen Progredienz der Grundkrankheit und dem b-2-Microglobulingehalt. Das b-2-Microglobulin allein scheint zur Aktivitätsbeurteilung bzw. Artdiagnose der vorliegenden untersuchten Erkrankungen nicht auszureichen, zumal der b-2-Microglobulingehalt auch bei verschiedenen anderen Krankheiten in erhöhter Konzentration auftritt (1, 19, 25, 63). Offenbar sind die in vitro erzielten Ergebnisse nicht direkt auf die in vivo vorhandenen Verhältnisse zu übertragen. Entscheidend hierbei sind höchstwahrscheinlich noch unbekannte Regelmechanismen des Gesamtorganismus bzw. des Tumorerkrankten auf den b-2-Microglobulingehalt im Serum (47, 52, 62). Ob das b-2-Microglobulin zusammen mit anderen Tumormakern wie z.B. dem CEA eine größere Aussagekraft besitzt, ist nicht ausgeschlossen (3, 4, 10, 16, 19, 20, 28, 40, 49, 61, 64).

6. Zusammenfassung

Zusammenfassend ergibt sich an einem Untersuchungsgut von 46 auswertbaren monoclonalen Gammopathien, 21 Bronchialcarcinomen und 18 Lymphomen in Hinblick auf die klinische Wertigkeit der b-2-Microglobulinbestimmung:

a) Bei den monoclonalen Gammopathien traten unabhängig von Form und immunologischen Typ in etwa 75 %, bei Bronchialcarcinomen in etwa 47 % und bei Lymphomen in etwa 50 % erhöhte b-2-Microglobulinserumwerte auf.

b) In der vorliegenden Arbeit konnte der b-2-Microglobulingehalt des Serums als Frühdiagnostikum bzw. zur Feststellung der Größe eines Tumors und zur Verlaufskontrolle einer zytostatischen Therapie nicht eindeutig zugeordnet werden, weil:

   1. In nicht allen Fällen steigt der b-2-Microglobulingehalt des Serums bei gleicher Krankheit. Der Grund dafür ist unbekannt.
   2. In den Fällen, in denen erhöhte b-2-Microglobulinspiegel gefunden wurden, handelte es sich um fortgeschrittene Krankheitsverläufe, die mit schon vorhandenen Mitteln festgestellt werden konnten. In dem therapeutisch günstigen Frühstadium ist der b-2-Microglobulingehalt regelrecht.
   3. Bei den Verlaufsuntersuchungen ergab sich keine eindeutige Korrelation zwischen Therapie und b-2-Microglobulingehalt des Serums. Zu denken gibt der Umstand, daß in den therapiefreien Intervallen es zu einer Normalisierung der Werte kam.

Unter diesen Gesichtspunkten muß man das b-2-Microglobulin zu den Befunden zählen, die die Diagnose erhärten, aber keine spezifische Bedeutung besitzen.

7. Literatur

1) Amlot P.L., Adinolfi M.
b-2-Microglobuline, a tumor marker of lymphoproliferative disorder
Lancet, pp 476, August 26, 1978

2) Amlot D. L. and Adinolfi M.
Serum beta-2-microglobulin and its prognostic value in Lymphomas.
Europ. J. Cancer Vol. 15 pp 791 - 796, 1979

3) Ardiet C., Gouthier R., Pasquet P., Schneche B.
Comparaison des taux sériques de la b-2-Microglobuline et de l'antigène carcinoembryonnaire dans la surveillance du cancer broncho-pulmonaire.
Pathol. Biol., 26, 355 - 357, 1978

4) Beauduin M., Pluygers E.
L'intérêt de la b-2-microglobuline dans les néoplasie.
Pathol. Biol., 26, 343 - 344, 1978

5) Belleville F., Bertrand F., Nabet P.
b-2-microglobuline et gammapathies monoclonales
Pathol. Biol., 26, 348 - 350, 1978

6) Berggard I., Bearn A. G.
Isolation and properties of a low molecular weight b-2-Globulin occuring in human biological fluids.
J. Biol. Chem., 243, pp 4095 - 4103, 1968

7) Bernier G. M., Fanger M. W.
Synthesis of b-2-microglobuline by stimulated lymphocytes
J. Immunol., Vol. 109 Nr. 2, pp 407 - 409, Aug. 1972

8) Bernier G. M., Conrad M. E.
Catabolism of human b-2-microglobulin by the rat kidney
Am. J. Physiol., Vol. 217 Nr. 5, pp 1359 - 1362, 1969

9) Bernier, G. M. Cohnen R. J., Conrad M. E.
Microglobulinaemie in renal failure
Nature Vol. 218, pp 598 - 599, May 1968

10) Bisset J. P., Poirier R., Roux F., Sauvan R., Kleisbauer J.P.
b-2-microglobuline et antigène carcinoembryonnaire dans les cancers bronchiques primitifs
Pathol. Biol., 26, 353 - 354, 1978

11) Bordeau J. E., Chen E. R. Y., Carone F. A.
Insuline uptake in the renal proximal tubule.
Am. J. Physiol., Vol. 225 Nr. 6, pp 1399 - 1404, 1973

12) Calderoli H., Koehl C., Abecassis J., Schoenahl C., Meyer C., Hollender L. F.
Intéret de la détermination de la b-2-microglobuline plasmatique dans diverses affections neoplasiques et bénignes.
Pathol. Biol., 26, 359 - 360, 1978

13) Cassuto J. P., Krebs B. P., Joyner M.V., Viot G.,
b-2-microglobulin in lymphoproliferative disorders with special reference to gammapathies
Pathol. Biol. 26, 345 - 347, 1978

14) Cassuto J. P., Krebs B. P., Viot G., Dujardin P., Masseyeff R.
b-2-microglobulin, a tumor marker of lymphoproliferative disorder
Lancet, pp 950, October 28, 1978

15) Cejka Jan, Cohen F., Kithier K.
Serum b-2-Microglobulin Levels in normal children and sexlinked agammaglobulin patients
Clin. Chim. Acta 47, pp 59 - 61, 1973

16) Child J. A., Spati B., Illinworth S. et al.
Serum B 2 Microglobulin and C-Reactive Protein in the Monitoring of Lymphomas.
Cancer, Vol. 45 No. 2, 318 - 326, 1980

17) Cooper E. H. and Child J. A.
Serum beta-2-Microglobulin in the assessment of lymphoid neoplasia: a review.
Tumor Diagnostik 2, 167 - 171, 1981

18) Cooper E. H. and Plesner T.
beta-2-Microglobulin review: Its Relevance in Clinical Oncology.
Medical Pediatr. Oncol 8, 323 - 334, 1980

19) Davor A., Chassevent A., Ben Bouali A., Bertrand A. F., Deroche C., Cellier P., Tuchais C., Sonaille C., Maillart P., Bertrand G., Minier J. F., Larra F., Agerup B.
La b-2-Microglobuline en pathologie cancéreuse
Pathol. Biol. 26, 335 - 340, 1978

20) Depierre A., Kadouche J., Mamague A.M., Najeau Y.
Etude comparative de l'ACE et de la b-2-Microglobuline.
Pathol. Biol. 26, 341 - 342 Sept. 1978

21) Evrin P. E., Pertroft H.
b-2-Microglobulin in human blood cells
J. Immun., Vol. 111, pp 1147 - 1154, 1973

22) Evring P. E., Nilsson K.
b-2-Microgolbulinproduction in vitro by human hematopoietic, mesenchymal and epithelial cells
J. of Immunol., Vol. 112, pp 137 - 144, Jan. 1974

23) Evrin P. E., Peterson P. A., Wide I., Berggard I.,
Radioimmunoassay of b-2-microglobulin in human biological fluids.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 28, pp 439 - 443, 1971

24) Evrin P. E., Wibell L.
The serum levels and urinary excretion of b-2-microglobulin in apparently healthy subjects.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 29, pp 69 - 74, 1972

25) Evrin P. E., Wibell L.
Serum b-2-microglobulin in various disorders.
Clin. Chim. Acta 43, pp 183 - 187, 1973

26) Fateh-Moghadam, Mantel W., Sandel P., K. v. Stetten
Radioimmunologische Bestimmung von b-2-Microglobulin bei monoclonalen Gammopathien
Dtsch. Med. Wschr. Nr. 43, 103 Jg., s 1703 - 1706, 1978

27) Franckson J. R. M., Ooms H. A.
The glomerular clearence of exogenous insulin
Horm. Metab. Res. 5, pp 75 - 79, 1973

28) Grenier J., Serrou B., Suquet P., Pujol H.
Comparaison de l'évolution des taux de la b-2-microglobulune et de l'antigéne carcino-embryonnaire dans les cancers du sein et les mélanomes malins.
Pathol. Biol. 26, 371 - 372, 1978

29) Harrison J. F., Blainey J. D.
Low molecular weight proteinuria in chronic renal disease.
Clin. Sci. 33, pp 381 - 390, 1967

30) Harrison J. F., Lunt G. S., Scott P., Blainey J. D.
Urinary lysozyme, ribonuclease and low-molecular-weight protein in renal disease.
Lancet pp. 371 - 375, 24. Febr. 1968

31) Hinkley C., O'Neil L., Cassady G.
Amniotic fluid creatinine in the Rh-sensitized pregnancy
Am. J. Obstet. Gynecol. Vol. 117, pp. 544 - 548, Oct. 1973

32) Hütteroth T. H., Cleve H., Litwin S. D., Poulik M. D.
The relationship between b-2-microglobulin and immunglobulin in cultered human lymphoid cell lines.
J. of Exp. Med. Vol. 137 pp. 838 - 843, 1973

33) Clinical Oncology, Springer 1976, Berlin-Heidelberg-New York

34) Johannsson B. G. and Ravenskov U.
The serum level and urinary excretion of a-2-microglobulin, b-2-microglobulin and lysozyme in renal disease.
Scand. J. Urol. Nephrol. 6, pp. 249 - 256, 1972

35) Jonasson L. E., Evrin P. E., Wibell L.
Content of b-2-Microglobulin and albumin in human amniotic fluid.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 53, pp. 49 - 58, 1974

36) Kalbitzer S. u. Rössler R.
beta-2-Microglobulin bei Lymphomen
Therapiewoche 31, 8553 - 8558 (1981)

37) Kin K., Sakurabayashi I., Kawai T.
b-2-microglobulin levels of serum and ascites in malignant diseases
Gan 68, pp. 427 - 434, 1977

38) Kithier K. Cejka J., Belamarie J., Al-Sarraf M., Peterson W. D., Vaitkevicius V., Poulik M. D.
b-2-microglobulin: occurrence in fetal life and malingnacy
Clin. Chim. Acta 52, pp. 293 - 299, 1974

39) Lennert K.: Blut und Blutbildende Organe. In M. Eder, P. Gedick (Hgb.): Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie.
Springer, Heidelberg 1974

40) Malley a., Burger D. R., Vanderbark A. A., Frikke M., Finke P., Begley, Acott K., Black J., Vetto R. M.
Association of melanoma tumor antigen activity with 2-b-mocroglobulin.
Cancer Res. 39, pp. 619 - 623, 1979

41) Mantel W., Fateh-Moghadam, Neumeier A., Hannig D., Otte M., Sandel P.
Wertigkeit der b-2-Microglobulin und CEA-Bestimmung in der Diagnostik malinger Tumoren.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 84, S. 588 - 591, 1978

42) Mogielnicki R. P., Waldmann T. A., Strober W.
Renal handling of low molecular weight protein
J. Clin. Invest. Vol. 50, pp. 901 - 909, 1971

43) Nakamuro K., Tanigaki N., Pressmann D.
Multiple common properties of human b-2-microglobulin and the common protion fragment derived from HL-A antigen molecules.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 70, pp. 2863 - 2865, 1973

44) Nilsson K., Evrin P. E., Berggard I., Ponten J.
Involvment of lymphoid and non-lymphoid cells in the production of b-2-microglobulin - a homologue of the constant domains of IgG.
Nature New Biol. 244, pp. 44 - 45, 1973

45) Norfolk D., Child J. A., Cooper E. H., Kerruish S., Milford W. A.
Serum beta-2-microglobulin im myelomatosis: potential value in stratification and monitoring.
Br. J. Cancer 42, 510, 1980

46) Östberg L., Lindblom J. B., Peterson P. A.
Subunit structure of HL-A antigens on cell surface
Nature Vol. 249, pp. 463 - 465, May 31, 1974

47) Peterson P. A., Evrin P. E., Berggard I.
Differentiation of glomerular, tubular and normal proteinuria: determinations of urinary excretion of b-2-microglobulin, album in and total protein.
J. Clin. Invest., Vol. 48, pp. 1189 - 1198, 1968

48) Peterson P. A., Cunningham B. A., Berggard I., Edelmann G.M.,
b-2-microglobulin - a free immunglobulin domain
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 69, pp. 1697 - 1701, 1972

49) Peterson P. A., Rask L., Lindblom J. B.
Highly purified papain solubilized HL-A antigens contain b-2-microglobulin.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 71, pp. 35 - 39, 1974.

50) Popelier G., Sion H.
Présence de la b-2-microglobuline dans les tissus de reins normaux et carcinomateux.
Pathol. Biol. 26, 367 - 369, 1978

51) Pouillart P., Madelenat H., Palangie T., Gongora R.
Taux sérique de b-2-microglobuline et d'antigène carcino-embryonnaire chez des malades concéreux. Résultats d'une étude préliminaire chez 258 malades.
Pathol. Biol. 26, 363 - 365, 1978

52) Poulik M. D., Bloom A. D.
b-2-microglobulin - produktion and secretion by lymphocytes in culture.
J. Immunol., 110, pp. 1430 - 1433, 1973

53) Ravnskov U.
Proteinuria after human renal transplantation
Scand. J. Urol. Nephrol., 8, pp. 37 - 44, 1974

54) Ravnskov U.
Albuminuria in acute and chronic renal failure
Acta Med. Scand., Vol. 1974, pp. 59 - 64, 1973

55) Sattler T. A., Dimitrov T., Hall P. W.
Relation between endemic (balkan) nephropathy and urinary-tract tumors
Lancet, pp. 278 - 280, 1977

56) Uthmann U. und Geisen H. P.
Beta-2-Microglobulin
Dtsch. med. Wschr. 106, 782 - 786, 1981

57) Shuster J. P., Gold P. and Poulik, M. D.
beta-2-Microglobulin Levels in cancerous and other disease states
Clinica Chimica Acta, 67 (1976) 307 - 313

58) Smithies O., Pozlik M. D.
Initiation of protein synthesis at an unusual position in an immunglobulin gene?
Science, 175, pp. 187 - 189, 1972

59) Spati B., Cooper E. H., Child J. A.
b-2-microglobulin in lymphoproliferative disorder.
Lancet, pp. 897 - 898, October 21, 1978

60) Teasdale C., mander A. M., fifield R., Keyser J. W., Newcombe R. G., Hughes L. E.
Serum b-2-microglobulin in controls and cancer patients.
Clin. Chim. Acta, 78, pp. 135 - 143, 1977

61) Thomson D. M. P., Tataryn D. N., O'Conner R., Rauch J., Friedlander P., Gold P., Shuster J.
Evidence for the expression of human tumor specific antigens assodiated with b-2-microglobulin in human cancer and in some colon adenomas and benign brest lesions.
Cancer Res., 39, pp. 604 - 611, 1979

62) Uthmann U. und Geisen H. P.
Beta-2-Microglobulin
Dtsch. med. Wschr. 106 (1981) pp. 782 - 786

63) Viot G., Leca M., Moll J. L., Salvador F. de., Namer M., Demard F., Krebs B. P.
Dosage de la b-2-microglobuline dans les cancers du sein, du poumon, du colon et de la sphére O.R.L.
Pathol. Biol., 26, 351 - 352, 1978

64) Vladutiu, O., Adler, Richard H., Brason F. Wells
Diagnostic value of biochemical analysis of pleural effusions.
Carcinoembrionic antigen and b-2-microglobulin.
Am. J. Clin. Pathol., 71, pp. 210 - 214, 1979

65) Wibell Lars
Studies of b-2-Microglobulin in human serum, urine and amniotic fluid.
Acta Univ. upsaliensis 185, Uppsala 1974

66) Wibell L., Evring P. E., Berggard I.
Serum b-2-microglobulin in renal disease.
Nephron 10, pp. 320 - 331, 1973

67) Wladimiroff J. W., Cambell S.
Fetal urine production rates in normal and complicates pregnancy.
Lancet, Feb. 2, pp. 151 - 154, 1974

Die Stadieneinteilung erfolgte anhand des Buches Klassifizierung der malignen Tumoren und Allgemeine Regeln zur Anwendung des TNM-Systems. Herausgegeben von der International Union Against Cancer in Springer-Verlag 1976

L e g e n d e n

Abb. 1

b-2-Microglobulinkonzentration (mg/l) bei monoclonalen Gammopathien, soliden Tumoren und malignen Lymphomen. Normbereich schraffiert ($x \pm 1s$).

Abb. 2

Verhalten der b-2-Microglobulinkonzentration (mg/l) bei Bronchialcarcinomen. Bronchialcarcinome unterschieden nach histologischem Typ und Stadium. Normbereich schraffiert ($x \pm 2s$).

Abb. 3

Verhalten der b-2-Microglobulinkonzentration (mg/l) bei malignen Lymphomen. Hodgkin Lymphome und Non-Hodgkin-Lymphome vor und unter Therapie. Normbereich schraffiert ($x \pm 2s$).

Abb. 4

Verhalten der b-2-Microglobulinkonzentration (mg/l) bei Patient W. vor und unter Cytostatischer Therapie (MOPP). Normbereich schraffiert ($x \pm 2s$).

Abb. 5

Verhalten der b-2-Microglobulinkonzentration (mg/l) bei Pat. G. unter cytostatischer Therapie (VeCAP Schema).

Abb. 6

Beziehung zwischen b-2-Microglobulingehalt (mg/l) und dem Gesamteiweiß (g%) bei monoclonalen Gammopathien.

Abb. 7

Beziehung zwischen dem b-2-Microglobulingehalt (mg/l) und dem M-Gradienten (g%) bei monoclonalen Gammopathien.

Abb. 8

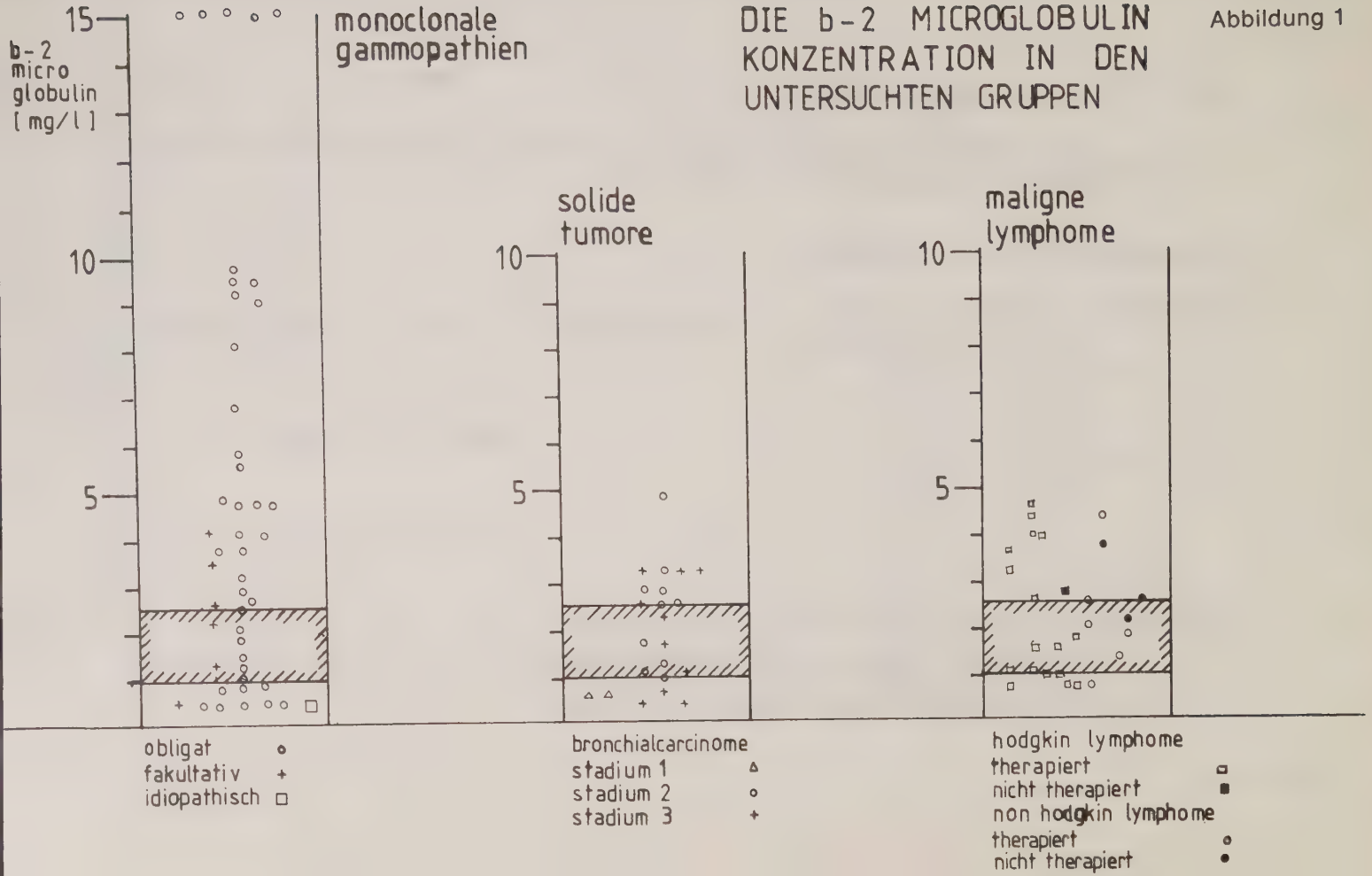
b-2-Microglobulinkonzentration (mg/l) bei monoclonalen Gammopathien (IgA, IgG, IgM, LK).

Abb. 9

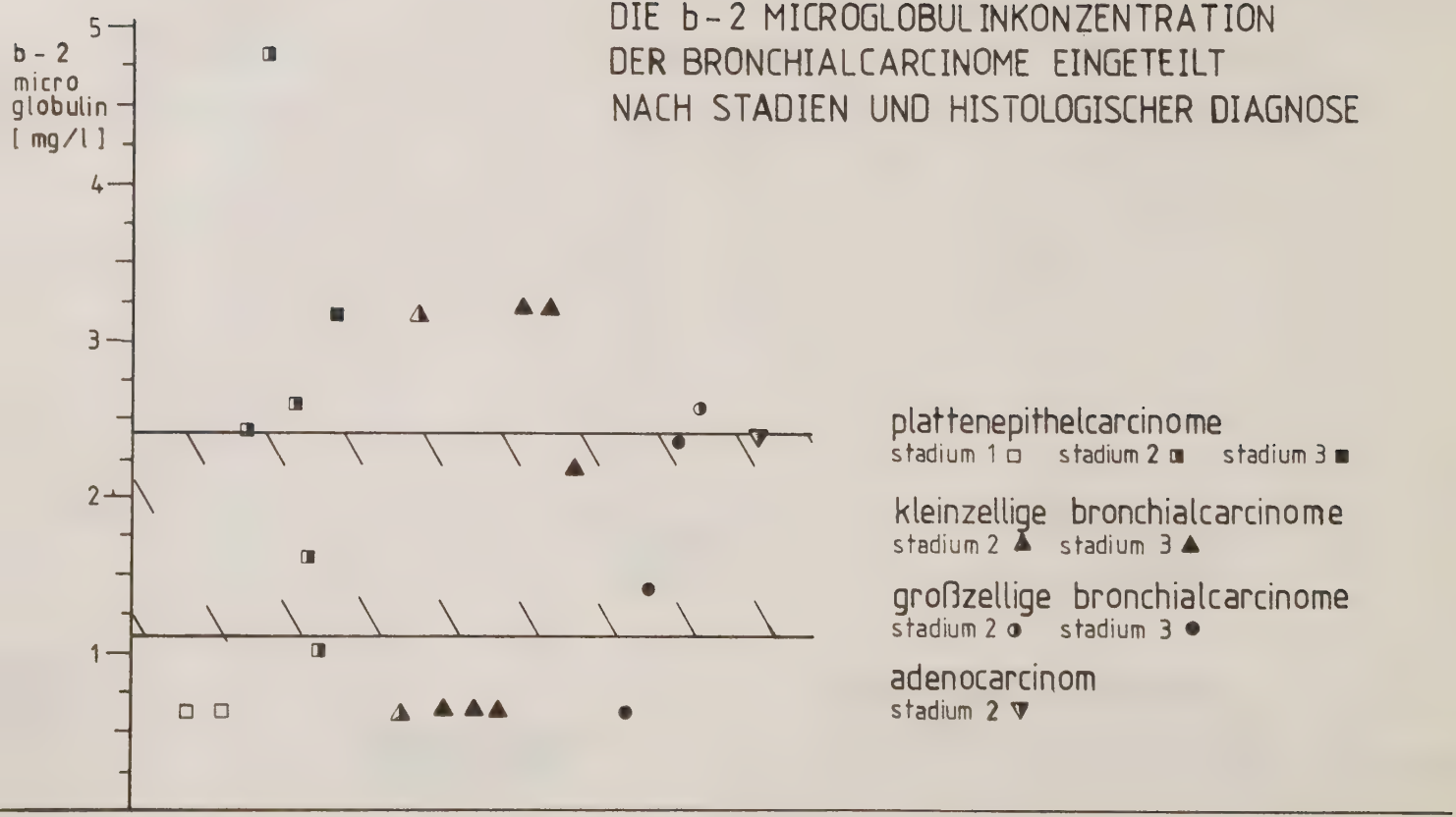
b-2-Microglobulinkonzentration (mg/l) bei monoclonalen Gammopathien unterschieden nach den Formen (obligat, fakultativ, idiopathisch).

DIE b-2 MICROGLOBULIN KONZENTRATION IN DEN UNTERSUCHTEN GRUPPEN

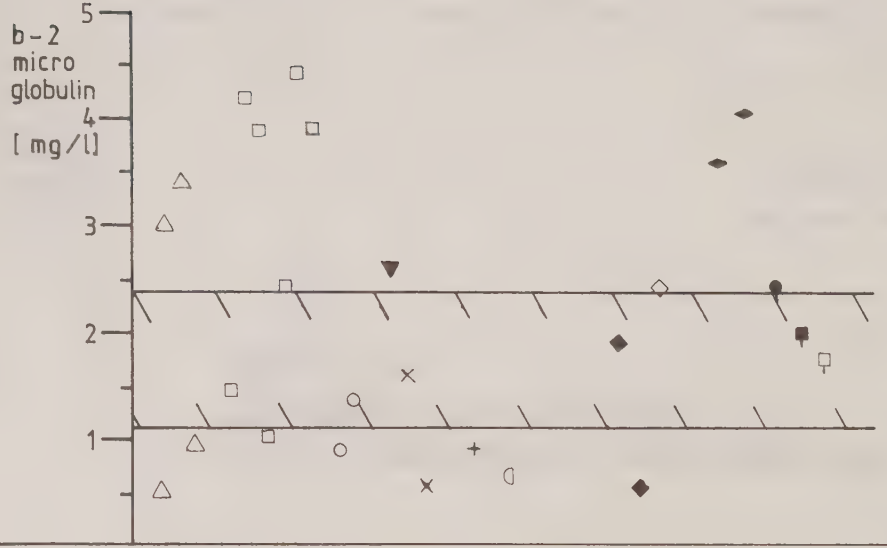
Abbildung 1



DIE b-2 MICROGLOBULINKONZENTRATION DER BRONCHIALCARCINOME EINGETEILT NACH STADIEN UND HISTOLOGISCHER DIAGNOSE



DIE b - 2 MICROGLOBULINKONZENTRATION DER MALIGNEN LYMPHOME AUFGESCHLÜSSELT NACH PATIENTEN



hodgkin lymphome

patient W	therapiert	△
patient G	therapiert	□
patient M	therapiert	○
patient N	nicht therapiert	▼
patient B	therapiert	×
patient C	therapiert	+
patient GK	therapiert	◐

non hodgkin lymphome

patient Z	therapiert	◇
patient Z	nicht therapiert	◆
patient T	nicht therapiert	⬬
patient M	nicht therapiert	●
patient S	therapiert	▯
patient S	nicht therapiert	▮

DIE b-2 MICROGLOBULINKONZENTRATION DER VERLAUFSUNTERSUCHUNG VON PATIENT W.

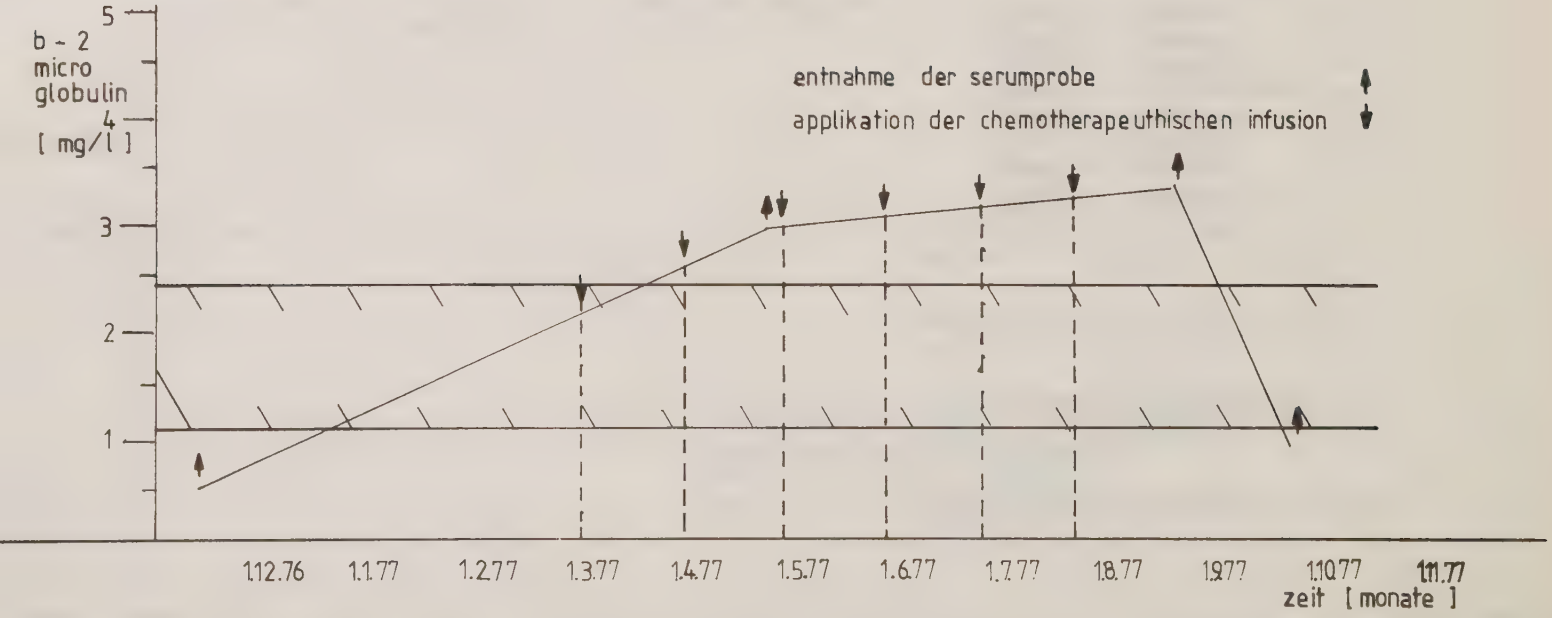


Abbildung 5

DIE b-2 MICROGLOBULINKONZENTRATION DER VERLAUFSUNTERSUCHUNG VON PATIENT G.

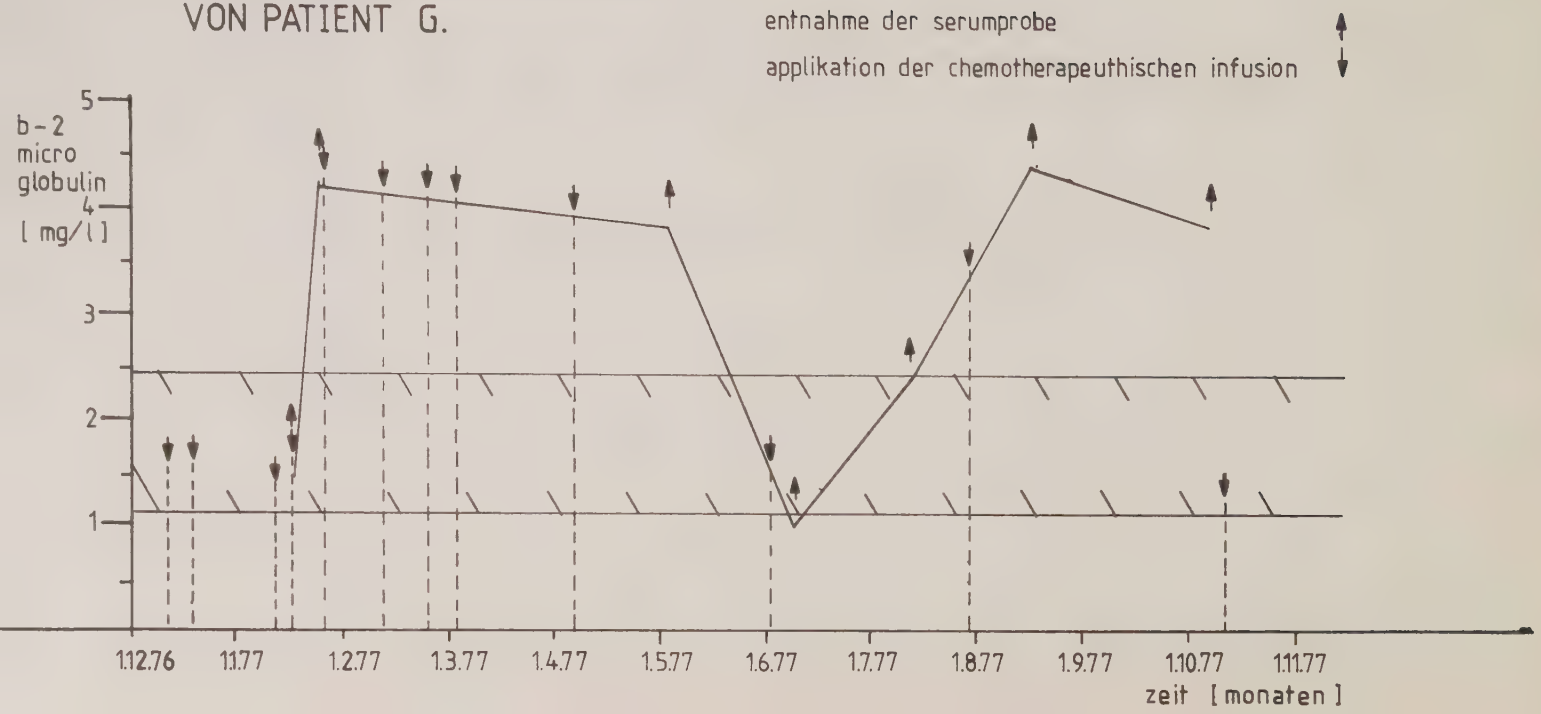


Abbildung 6

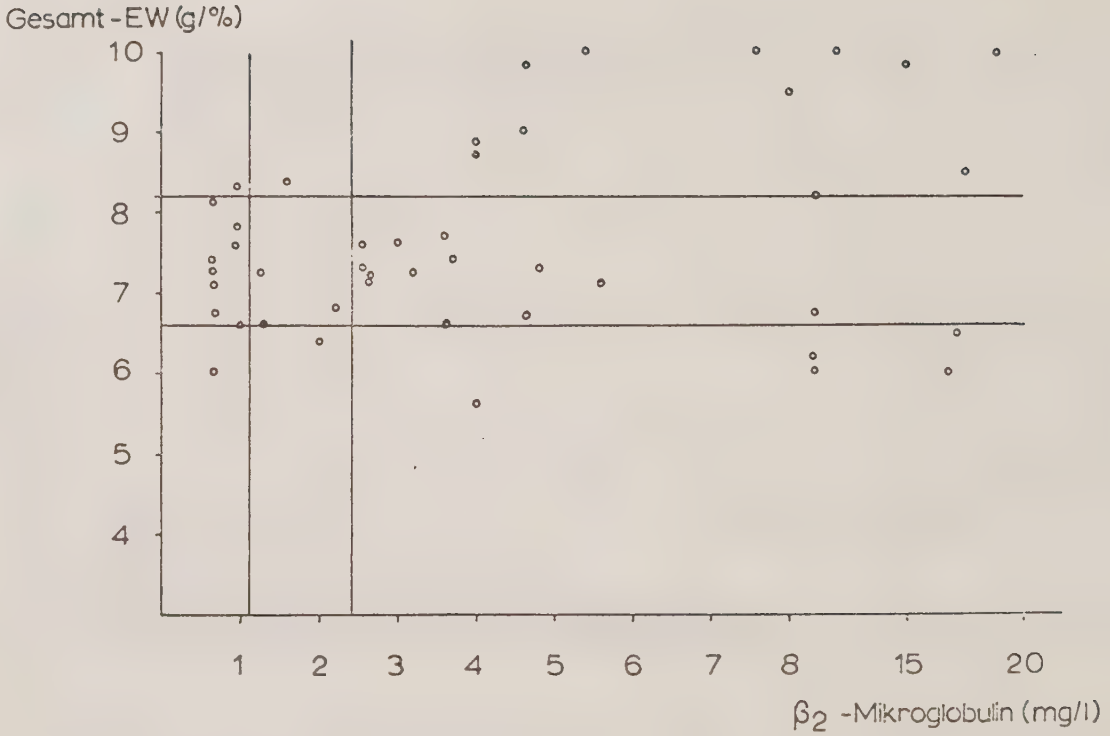
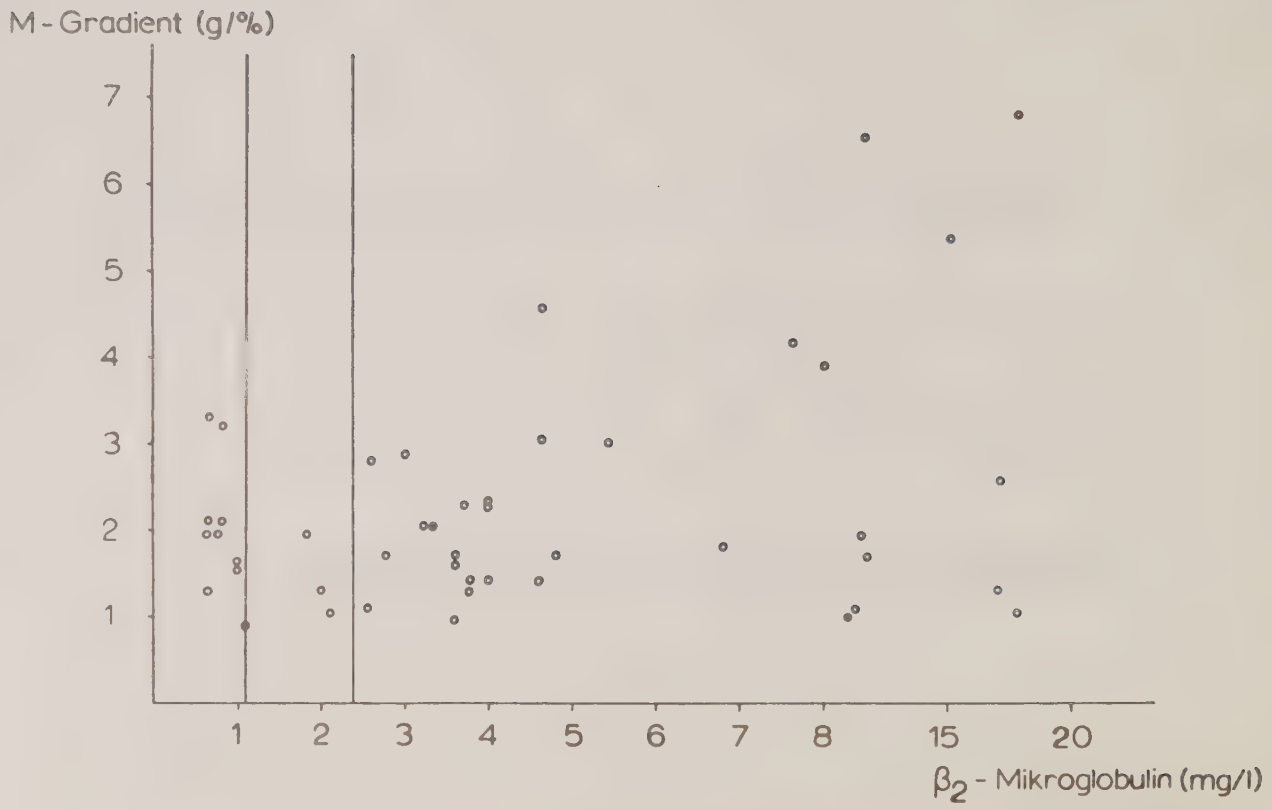


Abbildung 7



Monoclonale Gammopathie und β_2 - Mikroglobulin

Typ	n	β_2 - Mikroglobulin (mg/l) $[\bar{x} \pm s]$
A	10	4,1 ± 1,4
G	31	4,5 ± 2,3
M	3	4,2 ± 0,9
I.K.	2	9,0 / 17,8
		1,6 ± 0,3

Monoclonale Gammopathie und β_2 - Mikroglobulin

Form	n	β_2 - Mikroglobulin (mg/l) $[\bar{x} \pm s]$
obligat	39	5,5 ± 2,6
fakultativ	6	2,3 ± 0,6
idiopath.	1	3,6
		1,6 ± 0,3

Lebenslauf

Am 8.6.1953 in Czernowitz geboren.
1955 nach Rumänien ausgewandert.
Von 1960 bis 1964 die ersten vier Volksschulklassen in der Deutschen Schule in Bukarest beendet.
1964 nach Israel ausgewandert.
Von 1964 bis 1968 Abschluß der Volksschule, 8. Klasse.
Von 1968 bis 1970 Beendigung der 10. Klasse im Boyer Gymnasium, Jerusalem.
1970 Einwanderung in die Bundesrepublik Deutschland.
Frühjahr 1973 Abitur am Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasium in Hilden.
Von Oktober 1973 bis März 1974 als Hilfskrankenpfleger in der Urologischen Abteilung und der Neurochirurgischen Abteilung der Universitätskliniken Düsseldorf.
Frühjahr 1974 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf.
Frühjahr 1980 nach bestandenem Staatsexamen Erhalt der Approbation.
Seit 1.10.1980 angestellt als Assistenzarzt an der Anästhesiologischen Abteilung des Marienhospitals in Düsseldorf.